



Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 47 (2007) S80–S83

REVUE FRANÇAISE
D'ALLERGOLOGIE
ET D'IMMUNOLOGIE CLINIQUE

<http://france.elsevier.com/direct/REVCLI/>

Chapitre II

Points forts de l'EAACI, en dehors de l'immunothérapie spécifique EAACI strong points, beyond specific immunotherapy

Dr N. Pham-Thi

Pneumologie et allergologie pédiatriques, CNRS, hôpital Necker-Enfants-Malades, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15, France

Résumé

Le congrès européen d'allergologie EAACI 2007 (Göteborg 9-13 juin) a traité de nombreux problèmes d'actualité en allergologie générale et dans les différents secteurs spécialisés de la discipline. Parmi les questions abordées, figuraient le rôle des virus au cours de l'asthme, la production d'IgE et la phylogénèse, la valeur prédictive de la production d'IgE spécifiques chez le nourrisson et l'enfant, les lymphocytes T, l'anaphylaxie, les profilines, les marqueurs non invasifs de l'inflammation allergique. L'importance de ces thèmes n'est pas que spéculative. Ils peuvent expliquer les similitudes entre l'asthme humain et l'asthme félin, la relation entre hyper-IgE et exacerbation de l'asthme (dont le risque est multiplié par deux par les infections à rhinovirus), l'importance de certains allergènes alimentaires au cours de l'anaphylaxie (fruits à coque en particulier arachide, noix exotiques), l'importance de la mesure du NO exhalé au cours de l'asthme (etc.).

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

The program of the European Congress of Allergology EAACI 2007 (Goteborg 9-13 June) covered many current problems dealing with general allergy as well as those in different specialized sectors of our discipline. Among the questions considered were the role of virus infection in the course of asthma, the production of IgE and phylogenesis, the predictive value of the production of IgE in the newborn and older children, T lymphocytes, anaphylaxis, profilins, and non-invasive markers of allergic inflammation. The importance of these the topics continues to be explored. The answers might explain the similarity between asthma in humans and in cats, the relation between hyper-IgE and exacerbations of asthma (where the risk is multiplied by two with rhinovirus infections), the importance of certain food allergens causing anaphylaxis (shelled nuts, especially peanuts, and exotic nuts), the importance of measuring exhaled NO in asthmatics, etc.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Asthme ; Anaphylaxie ; Allergènes alimentaires ; IgE ; Lymphocytes T ; Prédiction de l'asthme ; Profilines ; Réactions croisées ; Surveillance de l'asthme

Key words: Asthma; Anaphylaxis; Food allergens; IgE; T cells; Asthma prediction; Profilins; Cross reactions; Asthma survey

1. Asthme, immunité innée et virus

L'asthme est définitivement une maladie multigénique : ses exacerbations sont en parties régies par des sensibilités aux infections virales dépendantes de la génétique de l'immunité innée [1]. Les relations intimes entre infections virales et immunité innée s'expriment par exemple au travers du polymorphisme de gènes tels que celui de l'IL-8 qui peut entraîner l'augmentation de la fréquence des infections à VRS chez certains patients asthmatiques. La majorité des

infections respiratoires virales responsables des exacerbations d'asthme chez l'enfant serait due au rhinovirus. La muqueuse bronchique du patient asthmatique serait plus sensible aux infections par le rhinovirus en raison d'une anomalie de l'apoptose de la cellule épithéliale. La production de l'interféron bêta serait défectueuse et altérerait cette première ligne de défense antivirale [2]. Nous connaissons déjà l'existence d'une anomalie possible de l'IFN-alpha-2 chez l'enfant asthmatique atopique [3]. Par ailleurs, il peut y avoir un défaut de production de l'IFN lambda au niveau des

Adresse e-mail : nhan.phamthi@nck.aphp.fr (N. Pham-Thi).

cellules épithéliales chez l'asthmatique et cette cytokine est en relation étroite avec le récepteur Toll 3 qui reconnaît les motifs viraux [4].

De la théorie de l'évolution à la genèse des IgE (présentation de M. Platt Mills). Les mammifères partagent comme particularités certaines caractéristiques génétiques suivantes : la méthylation globale de l'ADN, une certaine homologie avec les protéines humaines et enfin une glycosylation des protéines et notamment avec de α 1-3 galactose qui semblerait jouer un rôle important dans les réactions immuno-allergiques chez l'homme. Durant notre existence, nous sommes confrontés à une très large palette de substances étrangères pouvant aboutir ou non à une réaction immune. Pourtant, dans nos pays européens, le nombre des antigènes donnant lieu à une réaction IgE-médiée est finalement limité par rapport au nombre existant d'épitopes. Par ailleurs, la concentration des IgE est relativement basse comparée à d'autres isotypes d'anticorps. Ces mécanismes de régulations de la sensibilisation sont très complexes et ils incluent certainement celui de l'apoptose sélective des cellules lymphocytaires B qui vont produire beaucoup d'IgE au sein des centres germinaux. Cela signifie qu'un antigène qui va induire un « switch IgE » à sein d'un centre germinale mature va généralement ne pas induire une production significative d'IgE [5]. L'hypothèse actuelle est que une faible production d'IgE dirigées contre l'allergène du chat, du chien ou d'autres allergènes de mammifère provient du fait que l'homme n'est à qu'une « courte » distance sur l'arbre de l'évolution des espèces par rapport aux autres mammifères (soit environ 70 millions d'années). En revanche, les IgE dirigées contre les autres « espèces » vivantes comme les pollens, les acariens ou les cafards peuvent alors atteindre des chiffres plus élevés [6]. Il y a actuellement deux « allergènes » qui viennent alimenter cette théorie. Le premier en question est celui de l'*Harmonia axyridis* est devenu un important allergène notamment sur la côte Est des États Unis. En 1999, Yarbrough et Dolen ont mis en évidence l'allergie à cet insecte (Har1 et Har2). Ces allergènes croisent avec ceux de la blatte et peuvent être capable d'induire de fortes concentrations d'IgE (> 50 IU/ml) [7]. Le deuxième fait concerne des patients qui ont eu une anaphylaxie suite à une première injection d'anticorps monoclonaux (cetuximab) en raison d'IgE pré-existantes chez le patient dirigés contre des épitopes carbohydrates situés sur le fragment FaB de ces anticorps. Ces IgE croiserait avec un certain nombre d'allergènes de mammifères (chat, chien, bœuf, porc et lait de vache). Le fait surprenant est que ces IgE peuvent atteindre de fortes concentrations : 50 à 140 IU/ml. Il s'agit de cas fréquents dans certains états de Sud des États-Unis. Ces patients ne sont par ailleurs pas atopiques si l'on en juge par l'absence d'anticorps dirigés contre les acariens, les blattes ou les pollens. Il semblerait que dans certaines circonstances, ces patients pourraient développer des réponses contre les figures carbohydrates avec de fortes concentrations d'IgE. Une hypothèse séduisante serait qu'une infection parasitaire par un helminthe augmente la

réponse IgE qui croiserait avec celles dirigées contre les carbohydrates en question [8].

2. IgE spécifiques et valeur prédictive

La cohorte MAAS de Manchester des enfants asthmatiques nous livre encore des données intéressantes concernant l'interprétation des données biologiques. Les mises en corrélation entre les concentrations des IgE spécifiques, les données cliniques des fonctions respiratoires et la probabilité de survenue d'un asthme ont montré qu'en termes de sensibilisation, les IgE pouvaient être interprétées comme une valeur quantitative et non plus uniquement qualitative. D'une réponse binaire (être sensibilisé ou non), les IgE spécifiques permettraient maintenant de donner une véritable information quantitative (quel risque ?). Custovic et al. a montré que la somme des concentrations des IgE dirigés contre les acariens, chat et chien étaient proportionnelle à l'altération des EFR (résistances) à l'âge de cinq ans. En cas d'asthme, un total de ces IgE à 10 kUA/l correspondrait à 30 % de probabilité d'une étiologie allergique du *wheezing* persistant (100 kUA/l à 60 %). À la question « est-ce que l'asthme va persister dans les années à venir ? », une concentration de ces IgE de 0,5 kUA/l correspondrait à un risque de 18 % (10 kUA/l à 50 % et 30 kUA/l à 90 % !) [5]. Les derniers résultats de la cohorte montrent que chez les asthmatiques propriétaires de chat, les RAST sont directement proportionnels au risque de persistance de l'asthme. Il existerait une relation linéaire croissante entre le chiffre des IgE totales et le risque d'exacerbation de l'asthme. Hors cette courbe est déplacée de manière importante en cas d'infection au rhinovirus qui semble multiplié par deux ce risque (Murray et al. en cours de publication) [9].

3. De Th1, Th2 au...Th17

Lors de ce congrès, une attention particulière a été portée sur le lymphocyte T régulateur Th17 (producteur d'IL-17) qui semble jouer un rôle dans l'atopie et notamment dans l'asthme. Les récepteurs de l'IL-17 peuvent aboutir à la cascade NF κ B et sont présents sur les cellules épithéliales qui sécrètent de l'IL-6, du CSF en réponse d'une stimulation. L'IL-17 stimule le polynucléaire, la cellule endothéliale, le muscle lisse et le fibroblaste. Les souris déficientes pour l'IL-17 développent une hyper réactivité bronchique [10]. L'IL-17 a été retrouvé dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire des patients asthmatiques à des concentrations plus importantes que chez les témoins. Le même constat a été fait dans le tissu bronchique des patients atteint d'asthme sévère. Parmi des volontaires exposés à la poussière, l'ARN de l'IL-17 est augmenté dans le LBA [11]. L'IL-17 pourrait aussi être un reflet de la sévérité de l'asthme dans le *sputum* induit [12].

4. Épitopes séquentiels sont-ils pertinents pour le risque allergique ?

Les épitopes des allergènes alimentaires peuvent être de type séquentiel ou conformationnel (séquences discontinues, formant l'allergène en 3D). Concernant les épitopes séquentiels, il n'y a pas d'effet de la dénaturation de la protéine sur la capacité de liaison aux IgE. Ils résistent aux procédés industriels de préparation alimentaire ainsi qu'à la digestion partielle et donnent lieu à des réactions allergiques gastro-intestinales. Dans certains cas, ils pourraient devenir des marqueurs prédictifs d'une réaction clinique : les IgE dirigés contre certaines séquences peptidiques de la caséine pourraient prédire la persistance d'une allergie au lait de vache. Par ailleurs, certaines séquences d'Ara h 1 et/ou d'Ara h 2 seraient prédictifs d'une réaction clinique à l'arachide et permettrait d'éviter un test de provocation orale. Il y aurait une association entre des IgE dirigés contre l'omega-5 gliadine et l'anaphylaxie au blé induite par l'effort [13].

5. De l'anaphylaxie

Les cas européens récents de décès d'enfants à la suite d'un choc anaphylactique d'origine alimentaire (en Angleterre d'un enfant de 10 ans et en France cette année d'un garçon de sept ans) appellent à une attention particulière notamment pour la prévention. Il existe une grande variabilité de prescription dans le Monde en termes de plan d'action : en France, la moitié des enfants a un plan d'action personnalisé (PAP), un tiers aux États-Unis et 80 % en Angleterre. Allergènes concernés (80 % fruit à coque, 10 % lait de vache et 10 % poisson) avec un risque particulier pour la noix du Brésil qui donnerait plus d'œdème des voies aériennes supérieures. Un quart des cas d'anaphylaxie ne se savait pas allergique auparavant à l'allergène concerné. La majorité des cas avait déjà eu de petites réactions légères auparavant [14].

6. Profilines : allergène avec une pertinence clinique ?

Il s'agit d'une famille de panallergènes formées de protéines (151) d'un petit poids moléculaire environ 15 kDa liées aux filaments d'actine du cytosquelette est en fait un des allergènes du bouleau. Il existe entre 80 % d'homologie de séquence entre les profilines des plantes et environ un tiers avec les profilines animales et fongiques. Elles sont présentes dans tous les tissus des plantes et sont abondantes dans les pollens. Par exemple, l'Api g 4 (céleri) ne change pas sa liaison à l'IgE après une cuisson à 100 °C sauf après une neutralisation par le liquide gastrique acide. Pour l'Ara h 5 (arachide), seule la torréfaction détruit les épitopes conformationnels. Les allergènes Mal d 4 (pomme) et Cuc m 2 (melon) sont détruits par la digestion. Dans l'allergie aux

aliments « croisant » avec les pollens, seule une minorité des patients ont une sensibilité aux profilines (pour Api g 4 : un quart des patients ont des IgE, un tiers pour Dau c 4). Mais les IgE anti-profilines ont un spectre large et génèrent donc de nombreux faux positifs. La pertinence clinique de la présence d'IgE aux profilines dans ces allergies croisées devient donc faible. Les profilines pourraient être des marqueurs cliniques : l'hypersensibilité à Bet v 2 peut être associée avec une allergie clinique au melon et au citron par l'intermédiaire des profilines Cuc m 2 (melon) et Cit s 2 (citron) [15]. Dans le cas de la pomme, une étude européenne a montré deux profils cliniques selon profilines ont une réactivité croisée aux fruits des rosacées et leur symptomatologie est limitée les populations étudiées : dans l'Europe du nord, les patients sensibilisés à Bet v 1 et/ou aux à des syndromes oraux. En revanche, en Europe du sud, les réactions peuvent être plus sévères (sans pollinose) et reliées à une sensibilisation aux LTP (protéines de transfert lipidique) [16].

7. Des marqueurs d'inflammation non invasifs

Le NO exhalé a été décrit comme étant un marqueur respiratoire d'activité de l'asthme, d'atopie. Il peut être corrélé à nombreux autres marqueurs d'inflammation bronchiques. C'est ainsi qu'il a servi d'instrument d'aide au suivi de l'asthme et de guide à la prescription des posologies de corticoïdes inhalés [17]. Une concentration de NO inférieure à 22 ppb prédirait une réduction de doses sans complication alors qu'un chiffre supérieur à 35 (pour un enfant) ou à 50 (pour un adulte) prédirait une exacerbation [18]. L'acidité des voies respiratoires paraît être un marqueur intéressant non invasif de l'activité asthmatique. Parmi 57 patients asthmatiques, il existerait une différence significative entre le pH moyen mesuré dans l'expectoration induite des sujets sains et celui des asthmatiques (pH de 7,54 vs 7,28 chez les asthmatiques contrôlés $p = 0,01$ et vs 7,06 chez les patients non contrôlés : $p < 0,0001$) [19]. De manière encore plus simple, la mesure de la température de l'air expiré, couplée à une évaluation de la fonction respiratoire, réalisée chez 41 enfants asthmatiques allergique modéré semble être un marqueur de l'inflammation mesurable de manière non invasive. La température de l'air expiré est significativement plus élevée chez les enfants asthmatiques comparé au groupe contrôle ($30,18 \pm 0,14$ °C vs $27,47 \pm 0,24$ °C ; $p < 0,001$). Une corrélation également significative est de plus retrouvée entre la température de l'air expiré, la mesure du NO et la présence d'éosinophiles dans l'expectoration [20].

Références

- [1] Martinez FD. Genes, environments, development and asthma: a reappraisal. *Eur Respir J* 2007;29(1):179-84.

- [2] Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F, Powell R, Puddicombe S, Laza-Stanca V, et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med* 2005;201(6):937-47.
- [3] Bufer A, Gehlhar K, Grage-Griebenow E, Ernst M. Atopic phenotype in children is associated with decreased virus-induced interferon-alpha release. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;127(1):82-8.
- [4] Contoli M, Message SD, Laza-Stanca V, Edwards MR, Wark PA, Bartlett NW, et al. Role of deficient type III interferon-lambda production in asthma exacerbations. *Nat Med* 2006;12(9):1023-6.
- [5] Aalberse RC, Platts-Mills TA. How do we avoid developing allergy: modifications of the TH2 response from a B-cell perspective. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(5):983-6.
- [6] Erwin EA, Ronmark E, Wickens K, Perzanowski MS, Barry D, Lundback B, et al. Contribution of dust mite and cat specific IgE to total IgE: relevance to asthma prevalence. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(2):359-65.
- [7] Nakazawa T, Satinover SM, Naccara L, Goddard L, Dragulev BP, Peters E, et al. Asian ladybugs (*Harmonia axyridis*): a new seasonal indoor allergen. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(2):421-7.
- [8] Simpson A, Soderstrom L, Ahlstedt S, Murray CS, Woodcock A, Custovic A. IgE antibody quantification and the probability of wheeze in preschool children. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(4):744-9.
- [9] Marinho S, Simpson A, Lowe L, Kissen P, Murray C, Custovic A. Rhinconjunctivitis in 5-year-old children: a population-based birth cohort study. *Allergy* 2007;62(4):385-93.
- [10] Bi Y, Liu G, Yang R. Th17 cell induction and immune regulatory effects. *J Cell Physiol* 2007;211(2):273-8.
- [11] Ivanov S, Bozinovski S, Bossios A, Valadi H, Vlahos R, Malmhall C, et al. Functional relevance of the IL-23-IL-17 axis in lungs in vivo. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007;36(4):442-51.
- [12] Bullens DM, Truyen E, Coteur L, Dilissen E, Hellings PW, Dupont LJ, et al. IL-17 mRNA in sputum of asthmatic patients: linking T cell driven inflammation and granulocytic influx? *Respir Res* 2006 3;7:135.
- [13] Asero R, Ballmer-Weber BK, Beyer K, Conti A, Dubakiene R, Fernandez-Rivas M, et al. IgE-mediated food allergy diagnosis: Current status and new perspectives. *Mol Nutr Food Res* 2007;51(1):135-47.
- [14] Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(2):391-7.
- [15] Radauer C, Willeroider M, Fuchs H, Hoffmann-Sommergruber K, Thalhamer J, Ferreira F, et al. Cross-reactive and species-specific immunoglobulin E epitopes of plant profilins: an experimental and structure-based analysis. *Clin Exp Allergy* 2006;36(7):920-9.
- [16] Gamboa PM, Caceres O, Antepara I, Sanchez-Monge R, Ahrazem O, Salcedo G, et al. Two different profiles of peach allergy in the north of Spain. *Allergy* 2007;62(4):408-14.
- [17] Sorkness CA, Lemanske RF Jr, Mauger DT, Boehmer SJ, Chinchilli VM, Martinez FD et al. The Childhood Asthma Research and Education Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute Long-term comparison of 3 controller regimens for mild-moderate persistent childhood asthma: the Pediatric Asthma Controller Trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(1):64-72.
- [18] Zacharasiewicz A, Wilson N, Lex C, Erin EM, Li AM, Hansel T, et al. Clinical use of noninvasive measurements of airway inflammation in steroid reduction in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(10):1077-82.
- [19] Kodric M, Shah AN, Fabbri LM, Confalonieri M. An investigation of airway acidification in asthma using induced sputum: a study of feasibility and correlation. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(9):905-10.
- [20] Piacentini GL, Peroni D, Crestani E, Zardini F, Bodini A, Costella S, et al. Exhaled air temperature in asthma : methods and relationship with markers of disease. *Clin Exp Allergy* 2007;37(3):415-9